



УДК 616.89-008.481:576.32/.36:615.375

АБАТУРОВ А.Е.¹, ВОЛОСОВЕЦ А.П.², ЮЛИШ Е.И.³

¹ГУ «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины»

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

³Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ АКТИВНОСТИ NLR-АССОЦИИРОВАННОГО ВОЗБУЖДЕНИЯ

Резюме. В обзоре представлена характеристика разрабатываемых и применяемых в клинике лекарственных средств, которые модулируют активность NLR, каспазы-1 и IL-1F2(IL-1 β).

Ключевые слова: терапия, инфекционный процесс, NLR.

Введение

Медикаментозная регуляция активности NLR-ассоциированного возбуждения является одним из направлений противовоспалительной терапии, основой которой можно считать Феликса Хоффмана, создавшего 150 лет назад на основе салициловой кислоты первое лекарственное средство аспирин, непосредственно ингибирующее ключевой провоспалительный фактор — циклооксигеназу [11].

Существует три терапевтических направления, позволяющих контролировать эффекты гиперактивности NLR. Это блокада NLR, подавление активности каспазы-1 и IL-1F2(IL-1 β)-ассоциированного возбуждения [7].

1. Блокада NLR

Показано, что 2-аминобензимидазолы являются селективными ингибиторами NOD1 [8, 19]. Единственным лекарственным средством данной группы, которое было предложено для доклинических испытаний, является Noditinib-1. Данное лекарственное средство изменяет конформацию протеина NOD1, конкурентно отстраняет АТФ от молекулы NOD1 [12].

2. Ингибция каспазы-1

Согласно аналитическому обзору Ioannis Mitroulis, Panagiotis Skendros, Konstantinos Ritis [27], из многочисленных лекарственных средств, разрабатываемых в качестве ингибиторов каспазы-1, клинические испытания были проведены только с использованием пралнакасана (pralnacasan — VX-740) и VX-765. Однако клинические испытания лечения псориаза при помощи пралнакасана были досрочно прекращены из-за высокой гепатотоксичности препарата. Не была под-

тверждена и клиническая эффективность VX-765 при лечении криопирин-ассоциированных заболеваний.

Изучение антагониста P2X₇-рецептора AZD9056, который проходит вторую фазу клинических испытаний. Согласно предварительным результатам, AZD9056, вероятно, будет рекомендован как противовоспалительное средство при лечении ревматоидного артрита [18, 29].

3. Ингибция IL-1F2(IL-1 β)- ассоциированного возбуждения

Ингибция IL-1F2(IL-1 β)-ассоциированного возбуждения достигается нейтрализацией молекулы интерлейкина или блокадой его рецептора [16, 27].

3.1. Нейтрализация IL-1F2(IL-1 β)

К лекарственным средствам, нейтрализующим активную форму IL-1F2(IL-1 β), относятся препараты (Canakinumab, Хума 052), разработанные на основе анти-IL-1F2(IL-1 β) моноклональных антител, и препарат (Rilonacept), содержащий экстрацеллюлярный домен рецептора IL-1 [11].

Канакинумаб (Canakinumab/ACZ885) содержит полностью гуманизированные моноклональные антитела G₁ против IL-1F2(IL-1 β), коммерческое название Ilaris™ (Novartis Pharma) [5, <http://www.pharma.us.novartis.com/products/name/ilaris.jsp>]. Канакинумаб в сыворотке крови связывается с IL-1F2(IL-1 β), ина-

Адрес для переписки с авторами:

Абатуров Александр Евгеньевич

E-mail: alexabaturov@yandex.ru

© Абатуров А.Е., Волосовец А.П., Юлиш Е.И., 2014

© «Здоровье ребенка», 2014

© Заславский А.Ю., 2014

тивируя его. Длительность полувыведения составляет 22,9–25,7 суток. Препарат вводится по 2 мг/кг (максимально 150 мг) каждые 8 недель подкожно [13]. В июне 2009 года препарат был одобрен в США FDA как лекарственное средство для использования при лечении больных с криопирин-ассоциированными периодическими синдромами. В настоящее время представлены клинические данные о возможности применения канакинумаба при лечении ревматоидного артрита, подагры, хронических обструктивных заболеваний легких, сахарного диабета 1-го и 2-го типа [3, 10, 25].

Препарат нового поколения противовоспалительных анти-IL-1F2(IL-1 β) лекарственных средств Ксома 052 (Xoma 052, Nasdaq: XOMA) содержит моноклональные антитела G₂ против IL-1F2(IL-1 β) и обладает высокой специфической антиинтерлейкиновой активностью [23]. Клиническое применение данного препарата возможно при лечении ревматоидного артрита, подагры, сахарного диабета I и II типов. Ксома 052 вводится один раз в месяц [31].

Рилонацепт (rilonasept, IL-1 Trap) представляет собой димерный гликопептид, состоящий из экстрацеллюлярного домена рецептора IL-1 и Fc фрагмента IgG₁, коммерческое название Arcalyst™ (Regeneron Pharmaceuticals) [14], получивший одобрение FDA в 2008 для лечения больных с синдромами CINCA, FCAS и MWS. Рилонацепт является продуктом Trap-технологии и обладает высоким аффинитетом к IL-1 β и IL-1 α . Время полувыведения составляет 8,6 суток. Препарат назначается детям от 12 до 18 лет по 4,4 мг/кг или по 160 мг, пациентам старше 18 лет — по 320 мг один раз в неделю, вводится подкожно. Продолжительность лечебного курса — 48 недель. Применение препарата разрешено лицам старше 12-летнего возраста [24, <http://www.regeneron.com/ARCALYST-fpi.pdf>]. Цена месячного курса лечения больных с использованием Arcalyst составляет приблизительно \$30 000 [22]. Рилонацепт на основании данных двойного слепого плацебо-контролируемого исследования был рекомендован для лечения больных с криопирин-ассоциированными периодическими лихорадками [14]. Также в клинических исследованиях была показана его достаточная клиническая эффективность при лечении больных с ревматоидным артритом и подагрой [27]. Назначение препарата противопоказано при тяжелом течении интеркуррентных инфекционных заболеваний [26].

3.2. Блокада рецептора IL-1F2(IL-1 β)

К медикаментозным блокаторам рецептора IL-1F2(IL-1 β) относятся анакинра (Anakinra) и AMG 108 [11, 28].

Анакинра — это рекомбинантный антагонист рецептора IL-1F2(IL-1 β) (rHuIL-1 α), молекула которого состоит из 153 аминокислотных остатков и практически полностью идентична человеческому естественному антагонисту IL-1Ra, за исключением одного метионинового остатка в N-конце [5, 9]. Коммерческие названия препаратов, содержащих анакинру, — Kineret™ (Amgen), Biovitrum. Анакинра была одобрена FDA в 2001 как лекарственное средство для использо-

вания при лечении больных с ревматоидным артритом. В основе его фармакологического действия лежит способность анакинры предотвращать взаимодействие IL-1F2(IL-1 β) с рецептором. Анакинру вводят подкожно, один раз в сутки в дозе 1 мг/кг массы тела. Достоверный клинический эффект пролонгированной терапии анакинрой был продемонстрирован при лечении больных с криопиринопатиями, ревматоидным артритом [2, 15, 20, <http://www.kineretrx.com/professional/pi.jsp>]. Более чем в 20 странах анакинра применяется для лечения ревматоидного артрита. Уменьшение активности клинических проявлений воспалительного процесса отмечается в течение нескольких часов после введения препарата [24]. Отмечен положительный клиничко-иммунологический результат лечения анакинрой больных с псевдоподагрой, подагрой в периоде обострения [1, 17] и с сахарным диабетом II типа [21]. Однако применение анакинры связано с высоким риском возникновения герпетической инфекции, частых респираторных инфекций и может сопровождаться развитием воспаления в месте введения [20]. Безопасность и эффективность применения препарата у лиц до 18-летнего возраста не установлены. Цена месячного курса лечения больных с использованием Kineret™ составляет приблизительно \$1515 [22].

AMG 108, Amgen Inc содержит полностью гуманизированные моноклональные антитела IgG₁ против IL-1R и назначается по 50–250 мг подкожно 1 раз в 4 недели [11].

Заключение

Блокада NLR, подавление активности каспазы-1 и IL-1F2(IL-1 β) являются высокоэффективными методами лечения различных заболеваний, в основе которых лежит процесс воспаления, обусловленный гиперактивностью инфламмасом.

Разработка новых лекарственных средств, модулирующих активность PRR, адаптерных молекул, молекулярных компонентов внутриклеточных сигнальных путей, факторов транскрипции, регуляторных протеинов и эффекторных молекул позволит индивидуально и с высокой точностью влияния на молекулярный субстрат предотвращать возникновение как острых инфекционных заболеваний, так и болезней, развитие которых ассоциировано с нарушением PRR-зависимых путей возбуждения, и проводить их целенаправленную терапию.

Список литературы

1. Announ N., Palmer G., Gueme P.A., Gabay C. Anakinra is a possible alternative in the treatment and prevention of acute attacks of pseudogout in end-stage renal failure // *Joint Bone Spine*. — 2009. — Vol. 76, № 4. — P. 424–426. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.01.001.
2. Breda L., Del Torto M., De Sanctis S., Chiarelli F. Biologics in children's autoimmune disorders: efficacy and safety // *Eur. J. Pediatr.* — 2011. — Vol. 170, № 2. — P. 157–167. doi: 10.1007/s00431-010-1238-z.
3. Canakinumab (ACZ885, a fully human IgG1 anti-IL-1 β mAb) induces sustained remission in pediatric patients with cryopyrin-associated periodic syndrome (CAPS) // J.B. Kuemmerle-Deschner, E. Ramos, N. Blank, J. Roesler, S.D. Felix, T. Jung, K. Stricker, A. Chakraborty, S. Tannenbaum, A.M. Wright, C. Rordorf // *Arthritis Res. Ther.* — 2011. — Vol. 13, № 1. — P. R34. doi: 10.1186/ar3266.

4. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis / A. So, M. De Meulemeester, A. Pikhak, A.E. Yücel, D. Richard, V. Murphy, U. Arulmani, P. Sallstig, N. Schlesinger // *Arthritis Rheum.* — 2010, Jun 8.
5. Church L.D., Cook G.P., McDermott M.F. Primer: inflammasomes and interleukin 1 in inflammatory disorders // *Nature Clinical Practice Rheumatology.* — 2008. — Vol. 4, № 1. — P. 34-42. doi: 10.1038/ncprheum0681.
6. Church L.D., McDermott M.F. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders // *Curr. Opin. Mol. Ther.* — 2009. — Vol. 11, № 1. — P. 81-89.
7. Cook G.P., Savic S., Wittmann M., McDermott M.F. The NLRP3 inflammasome, a target for therapy in diverse disease states // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 631-634. doi: 10.1002/eji.200940162.
8. Correa R.G., Milutinovic S., Reed J.C. Roles of NOD1 (NLRC1) and NOD2 (NLRC2) in innate immunity and inflammatory diseases // *Biosci Rep.* — 2012. — Vol. 32, № 6. — P. 597-608. doi: 10.1042/BSR20120055.
9. Crittenden D.B., Pillinger M.H. New therapies for gout // *Annu. Rev. Med.* — 2013. — Vol. 64. — P. 325-337. doi: 10.1146/annurev-med-080911-105830.
10. Dhimolea E. Canakinumab // *MAbs.* — 2010. — Vol. 2, № 1. — P. 3-13. PMC2828573.
11. Dinarello C.A. IL-1: Discoveries, controversies and future directions // *Eur. J. Immunol.* — 2010. — Vol. 40, № 3. — P. 595-653. doi: 10.1002/eji.201040319.
12. Discovery and characterization of 2-aminobenzimidazole derivatives as selective NOD1 inhibitors / R.G. Correa, P.M. Khan, N. Askari, D. Zhai, M. Gerlic, B. Brown, G. Magnuson, R. Spreafico, S. Albani, E. Sergienko, P.W. Diaz, G.P. Roth, J.C. Reed // *Chem. Biol.* — 2011. — Vol. 18, № 7. — P. 825-832. doi: 10.1016/j.chembiol.2011.06.009.
13. Efficacy and Safety of Canakinumab (ACZ885), a Fully Human Anti-Interleukin-1 β Antibody, in Cryopyrin Associated Periodic Fever Syndrome Results of a Multicenter, Randomized, Double-blind, Phase III Study / H. Lachman, I. Kone-Paut, J. Kuemmerle-Deschner, K. Leslie, E. Hachulla, P. Quartier, X. Gitton, N. Patel, K. Lheritier, P.N. Hawkins // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2009. — Vol. 123, № 3. — P. 732.
14. Efficacy and safety of rilonacept (interleukin-1 trap) in patients with cryopyrin-associated periodic syndromes: results from two sequential placebo-controlled studies / H.M. Hoffman, M.L. Throne, N.J. Amar, M. Sebai, A.J. Kivitz, A. Kavanaugh, S.P. Weinstein, P. Belomestnov, G.D. Yancopoulos, N. Stahl, S.J. Mellis // *Arthritis Rheum.* — 2008. — Vol. 58, № 8. — P. 2443-2452. doi: 10.1002/art.23687.
15. Follow-up and quality of life of patients with cryopyrin-associated periodic syndromes treated with Anakinra / L. Lepore, G. Paloni, R. Caorsi, M. Alessio, D. Rigante, N. Ruperto, M. Cattalini, A. Tomasini, F. Zulian, A. Ventura, A. Martini, M. Gattorno // *J. Pediatr.* — 2010. — Vol. 157, № 2. — P. 310-315. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.02.040.
16. Goldbach-Mansky R. Blocking interleukin-1 in rheumatic diseases // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 1182. — P. 111-123. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05159.x.
17. Gratton S.B., Scalapino K.J., Fye K.H. Case of anakinra as a steroid-sparing agent for gout inflammation // *Arthritis Rheum.* — 2009. — Vol. 61, № 9. — P. 1268-1270. doi: 10.1002/art.24694.
18. Gunosewoyo H., Kassiou M. P2X purinergic receptor ligands: recently patented compounds // *Expert. Opin. Ther. Pat.* — 2010. — Vol. 20, № 5. — P. 625-646. doi: 10.1517/13543771003702424.
19. Identification of Inhibitors of NOD1-Induced Nuclear Factor- κ B Activation / P.M. Khan, R.G. Correa, D.B. Divlianska, S. Peddibhotla, E.H. Sessions, G. Magnuson, B. Brown, E. Suyama, H. Yuan, A. Mangravita-Novo, M. Vicchiarelli, Y. Su, S. Vasile, L.H. Smith, P.W. Diaz, J.C. Reed, G.P. Roth // *ACS Med. Chem. Lett.* — 2011. — Vol. 2, № 10. — P. 780-785.
20. Interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) treatment in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis or adult onset Still disease: preliminary experience in France / T. Lequerre, P. Quartier, D. Rosellini, F. Alaoui, M. De Bandt, O. Mejjad, I. Kone-Paut, M. Michel, E. Derris, M. Khellaf, N. Limal, C. Job-Deslandre, B. Fautrel, X. Le Loët, J. Sibilia // *Ann. Rheum. Dis.* — 2008. — Vol. 67, № 3. — P. 302-308. doi: 10.1136/ard.2007.076034.
21. Interleukin-1-receptor antagonist in type 2 diabetes mellitus / C.M. Larsen, M. Faulenbach, A. Vaag, A. Volund, J.A. Ehses, B. Seifert, T. Mandrup-Poulsen, M.Y. Donath // *N. Engl. J. Med.* — 2007. — Vol. 356, № 15. — P. 1517-1526. doi: 10.1056/NEJMoa065213.
22. Kapur S., Bonk M.E. Rilonacept (Arcalyst), an Interleukin-1 Trap for the Treatment of Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes // *PT.* — 2009. — Vol. 34, № 3. — P. 138-141. PMC2697082.
23. Kinetic approach to pathway attenuation using XOMA 052, a regulatory therapeutic antibody that modulates interleukin-1 β activity / M.K. Roell, H. Issafras, R.J. Bauer, K.S. Michelson, N. Mendoza, S.I. Vanegas, L.M. Gross, P.D. Larsen, D.H. Bedinger, D.J. Bohmann, G.H. Nonet, N. Liu, S.R. Lee, M. Handa, S.S. Kantak, A.H. Horwitz, J.J. Hunter, A.M. Owyang, A.M., Mirza J.A. Corbin, M.L. White // *J. Biol. Chem.* — 2010. — Vol. 285, № 27. — P. 20607-20614. doi: 10.1074/jbc.M110.115790.
24. Kubota T., Koike R. Cryopyrin-associated periodic syndromes: background and therapeutics // *Mod. Rheumatol.* — 2010. — Vol. 20, № 3. — P. 213-221. doi: 10.1007/s10165-009-0271-0.
25. Lyseng-Williamson K.A. Canakinumab: a guide to its use in acute gouty arthritis flares // *BioDrugs.* — 2013. — Vol. 27, № 4. — P. 401-6. doi: 10.1007/s40259-013-0037-2.
26. McDermott M.F. Rilonacept in the treatment of chronic inflammatory disorders // *Drugs Today (Barc).* — 2009. — Vol. 45, № 6. — P. 423-430. doi: 10.1358/dot.2009.45.6.1378935.
27. Mitroulis I., Skendros P., Ritis K. Targeting IL-1 β in disease: the expanding role of NLRP3 inflammasome // *Eur. J. Intern. Med.* — 2010. — Vol. 21, № 3. — P. 157-163. doi: 10.1016/j.ejim.2010.03.005.
28. Moltó A., Olivé A. Anti-IL-1 molecules: new comers and new indications // *Joint. Bone Spine.* — 2010. — Vol. 77, № 2. — P. 102-107. doi: 10.1016/j.jbspin.2009.10.011.
29. Results of a Phase II clinical trial of a novel P2X7 receptor antagonist, AZD9056, in patients with active rheumatoid arthritis (CREATE study) / McInnes, I.B. et al. // *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, presentation 2085.* — 2007.
30. Stahl N., Radin A., Mellis S. Rilonacept-CAPS and beyond // *Ann. NY Acad. Sci.* — 2009. — Vol. 1182. — P. 124-134. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05074.x.
31. XOMA 052, an anti-IL-1 β monoclonal antibody, improves glucose control and β -cell function in the diet-induced obesity mouse model / A.M. Owyang, K. Maedler, L. Gross, J. Yin, L. Esposito, L. Shu, J. Jadhav, E. Domsgen, J. Bergemann, S. Lee, S. Kantak // *Endocrinology.* — 2010. — Vol. 151, № 6. — P. 2515-2527. doi: 10.1210/en.2009-1124.
32. Young M.T. P2X receptors: dawn of the post-structure era // *Trends Biochem. Sci.* — 2010. — Vol. 35, № 2. — P. 83-90. doi: 10.1016/j.tibs.2009.09.006.

Получено 16.09.14 ■

Абатуров О.Є.¹, Волосовець О.П.², Юліш Є.І.³¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України»²Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ³Донецький національний медичний університет ім. М. Горького**МЕДИКАМЕНТОЗНА РЕГУЛЯЦІЯ АКТИВНОСТІ
NLR-АСОЦІЙОВАНОГО ЗБУДЖЕННЯ**

Резюме. В огляді подана характеристика розроблених та застосовуваних у клініці лікарських засобів, які модулюють активність NLR, каспази-1 і IL-1F2(IL-1 β).

Ключові слова: терапія, інфекційний процес, NLR.

Abaturov O.Ye.¹, Volosovets A.P.², Yulish Ye.I.³¹SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of Ministry of Health of Ukraine»²National Medical University named after O.O. Bohomolets³Donetsk National Medical University named after M. Horkyi**DRUG REGULATION OF ACTIVITY NLR-ASSOCIATED
EXCITATION**

Summary. The review presents the properties of drugs being developed and used in clinical practice that modulate the activity of NLR, caspase-1 and IL-1F2(IL-1 β).

Key words: therapy, infectious process, NLR.